

cannot be stated that it is necessary to continue for the rest of the patient's life once ART is started, and therefore it is necessary for both the physician and patient to have a common understanding of the treatment period. When adverse reactions appear, there are cases when treatment should be discontinued even though the treatment was found to be effective.^{4,7}

References

- Vermeulen A. Andropause. *Maturitas* 2000; **34**: 5-15 Review.
- Morley JE. Andropause, testosterone therapy, and quality of life in aging men. *Cleve. Clin. J. Med.* 2000; **67**: 880-2.
- Morales A, Lunenfeld B. International society for the study of the aging male: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *Aging Male* 2002; **5**: 74-86.
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM *et al.* Investigation, treatment, and monitoring of Late-onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *J. Androl.* 2006; **27**: 135-7.
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM *et al.* International Society of Andrology (ISA); International Society for the Study of the Aging Male (ISSAM); European Association of Urology (EAU): investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur. Urol.* 2005; **48**: 1-47.
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int. J. Androl.* 2005; **28**: 125-7.
- Lunenfeld B, Saad F, Hoels CE. ISA, ISSAM and EAU recommendations for the investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: scientific background and rationale. *Aging Male* 2005; **8**: 59-74 Review.
- Kazuo C *et al.* Investigation of hypothalamic-pituitary disorders. *Guideline for the diagnosis and treatment of adult growth hormone deficiency* (in Japanese) supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan 2005; 121-4.
- Endocrine Society: Summary from the second Annual Andropause Consensus Committee. 2002.
- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM *et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. *Aging Male* 2005; **8**: 56-8.
- Iwamoto T, Yanase T, Koh E *et al.* Reference ranges of total serum and free testosterone in Japanese male adults. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* (in Japanese) 2004; **95**: 751-60.
- Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M *et al.* Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee: Japanese Society for Bone and Mineral Research. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J. Bone Miner Metab.* (in Japanese) 2001; **19** (6): 331-7.
- Ooi DS, Innanen VT, Wang D *et al.* Establishing reference intervals for DPC's free testosterone radioimmunoassay. *Clin. Biochem.* 1998; **31**: 15-21.
- Definition and the diagnostic standard for metabolic syndrome - Committee to Evaluate Diagnostic Standards for Metabolic Syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* (in Japanese) 2005; **94**: 794-809.
- Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T *et al.* A new 'Aging Males' Symptoms' (AMS) rating scale. *Aging Male* 1999; **2**: 105-14.
- Heinemann LA, Saad F, Zimmermann T *et al.* The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: update and compilation of international versions. *Health Qual. Life Outcomes* 2003; **1**: 15.
- Daig I, Heinemann LA, Kim S *et al.* The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: review of its methodological characteristics. *Health Qual. Life Outcomes* 2003; **1**: 77.
- T' Sjoen G, Feyen E, De Kuypers P *et al.* Self-referred patients in an aging male clinic: much more than androgen deficiency alone. *Aging Male* 2003; **6**: 157-65.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR American Psychiatric Publishing 2000.
- Sheehan DV, Lecrubier Y. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) 5.0. <https://www.medical-outcomes.com/HTMLFiles/MINI/MINI.htm>
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; **67**: 361-70.
- Sugimori H, Yoshida K, Tanaka T *et al.* Relationship between erectile dysfunction, depression, and anxiety in Japanese subjects. *J. Sex. Med.* 2005; **2**: 390-6.
- Koyano W, Shibata H, Haga H. Measurement of competence in the elderly living at home. *Nihon koshu eisei zasshi* (in Japanese) 1987; **34** (3): 109-114.
- Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA *et al.* Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2001; **56**: M266-M272.
- Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2003; **51**: 101-15.
- Behre HM, von Eckhardtstein S, Kliesch S *et al.* Long term substitution therapy of hypogonadal men with transscrotal testosterone over 7-10 years. *Clin. Endocrinol.* 1999; **50**: 629-35.
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P *et al.* Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 1966-72.
- Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA *et al.* Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; **85**: 2670-7.
- Baulieu EE, Thomas G, Legrain S *et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; **97**: 4279-84.
- Sih R, Morley JE, Kaiser FE *et al.* Testosterone replacement in older hypogonadal men: A 12-month randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; **82**: 1661-7.
- Morgentaler A, Brumby CO III, DeWolf WC. Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 1996; **276**: 1904-06.
- Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA *et al.* Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J. Endocrinol. Metab.* 1996; **81**: 4358-65.
- Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; **75**: 1092-8.
- Clague JE, Wu FC, Horan MA. Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int. J. Androl.* 1999; **22**: 261-5.
- Cherrier MM, Asthana S, Plymate S *et al.* Testosterone supplementation improves spatial and vertebral memory in healthy older men. *Neurology* 2001; **57**: 80-8.
- Jaffe MD. Effect of testosterone cypionate on postexercise ST segment depression. *Br. Heart J.* 1977; **39**: 1217-22.
- Rosano GM, Leonardo F, Pagnotta P *et al.* Acute anti-ischemic effect of testosterone in men with coronary artery disease. *Circulation* 1999; **99**: 1666-70.
- Webb CM, Adamson DL, de Zeiger D *et al.* Effect of acute testosterone on myocardial ischemia in men with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 1999; **83**: 437-9.
- Tsujimura A, Matsumiya K, Takao T *et al.* Human chorionic gonadotropin treatment for PADAM. A preliminary report. *Aging Male* 2005; **8**: 175-9.
- Amano T, Takemae K, Basa K *et al.* Circadian rhythm and pharmacokinetic profiles of free testosterone after application of testosterone ointment in healthy men. *Nihon seikinou gakkai zasshi* (in Japanese) 2005; **20**: 12-18.

- 41 Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N. Engl. J. Med.* 2004; **350**: 482-92.
- 42 Zmuda JM, Cauley JA, Kriska A *et al.* Longitudinal relation between endogenous testosterone and cardiovascular disease risk factors in middle-aged men. A 13-year follow-up of former Multiple Risk Factor Intervention Trial participants. *Am. J. Epidemiol.* 1997; **146**: 609-17.
- 43 English KM, Mandour O, Steeds RP *et al.* Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J.* 2000; **21**: 890-4.
- 44 Singh AB, Hsia S, Alaupovic P *et al.* The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; **87**: 136-43.
- 45 Kouri EM, Pope HG Jr, Oliva PS. Changes in lipoprotein-lipid levels in normal men following administration of increasing doses of testosterone cypionate. *Clin. J. Sport Med.* 1996; **6**: 152-7.
- 46 Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcome of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; **82**: 3793-6.
- 47 Westaby D, Ogle SJ, Paradinas FJ. Liver damage from long-term methyltestosterone. *Lancet* 1977; **6**: 262-3.
- 48 Bagatell CJ, Bremner WJ. Androgens in men—uses and abuses. *N. Engl. J. Med.* 1996; **334**: 707-14.
- 49 Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW *et al.* Influence of testosterone on breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 1986; **61**: 618-23.
- 50 Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB *et al.* Testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnoea, respiratory drives, and sleep. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1985; **22**: 713-21.
- 51 Wang C, Alexander G, Berman N *et al.* Testosterone replacement therapy improves mood in hypogonadal men—a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; **81**: 3578-83.
- 52 Krieg M, Nass R, Tunn S. Effect of aging on endogenous level of 5 α -dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyperplastic human prostate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; **77**: 375-81.
- 53 Dobs AS, Meikle AW, Arver S *et al.* Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 3469-78.
- 54 Marcelli M, Cunningham GR. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; **84**: 3463-8.
- 55 Comhaire FH. Andropause: hormone replacement therapy in the aging male. *Eur. Urol.* 2000; **38**: 655-62.
- 56 Slater S, Oliver RTD. Testosterone: its role in development of prostate cancer and potential risk from use as hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 2000; **17**: 431-9.
- 57 Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch. Surg.* 1941; **43**: 209-23.
- 58 Morales A, Johnson B, Heaton JP *et al.* Testosterone supplementation for hypogonadal impotence: assessment of biochemical measures and therapeutic outcomes. *J. Urol.* 1997; **157**: 849-54.
- 59 Perchersky AV, Mazurov VI, Semiglazov VF *et al.* Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, oestradiol and prostate volume. *Int. J. Androl.* 2002; **25**: 119-25.
- 60 Loughlin KR, Richie JP. Prostate cancer after exogenous testosterone treatment for impotence. *J. Urol.* 1997; **157**: 1845.
- 61 Curran MJ, Bihre W III. Dramatic rise in prostate-specific antigen after androgen replacement in a hypogonadal man with occult adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1999; **53**: 423-4.
- 62 Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A *et al.* Testosterone Gel Study Group: transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strengths, and body composition parameters in hypogonadal men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; **85**: 2839-53.
- 63 Heikkilä R, Aho K, Heliovaara M *et al.* Serum testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate carcinoma: a longitudinal study. *Cancer* 1999; **86**: 312-15.
- 64 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen GM *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; **349**: 215-24.
- 65 Goodman PJ, Tangen CM, Crowley JJ *et al.* Implementation of the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT). *Control. Clin. Trials* 2004; **25**: 203-22.

ヒト血清又は血漿*中多量体アディポネクチン分別測定用

ヒト多量体アディポネクチン 分別測定キット

監修 東京大学医学部糖尿病・代謝内科教授
門脇 孝先生

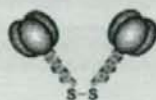
濃度測定

1. 総アディポネクチン濃度測定

HMW-Ad



MMW-Ad



LMW-Ad



2. 高分子量アディポネクチン濃度測定

LMW-AdとMMW-Adを特異的に分解するプロテアーゼで標体前処理します

HMW-Ad



3. 高分子量+中分子量アディポネクチン濃度測定

LMW-Adを特異的に分解するプロテアーゼで標体前処理します

HMW-Ad



MMW-Ad

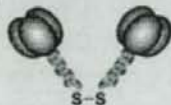


計算による算出

4. 中分子量アディポネクチン濃度算出

$(\text{HMW-Ad} + \text{MMW-Ad}) - (\text{HMW-Ad})$

MMW-Ad



5. 低分子量アディポネクチン濃度算出

$(\text{Total-Ad}) - (\text{HMW-Ad} + \text{MMW-Ad})$

LMW-Ad



HMW-Ad (高分子量アディポネクチン:12-18量体相当), MMW-Ad (中分子量アディポネクチン:6量体相当), LMW-Ad (低分子量アディポネクチン:3量体相当)
*EDTA血漿又はヘパリン血漿

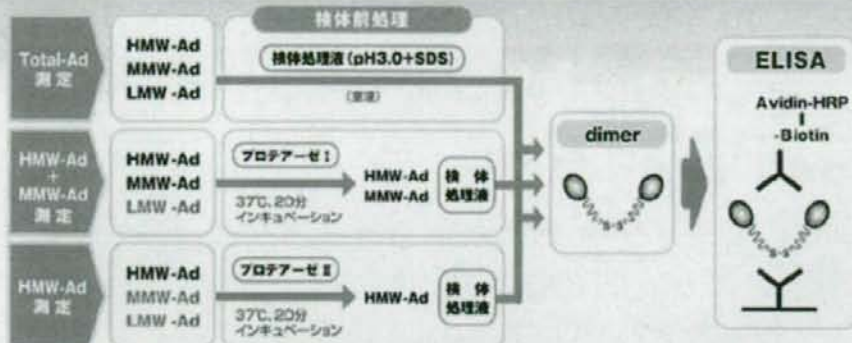
本試薬は研究用試薬であり診断に用いることはできません



第一化学薬品株式会社

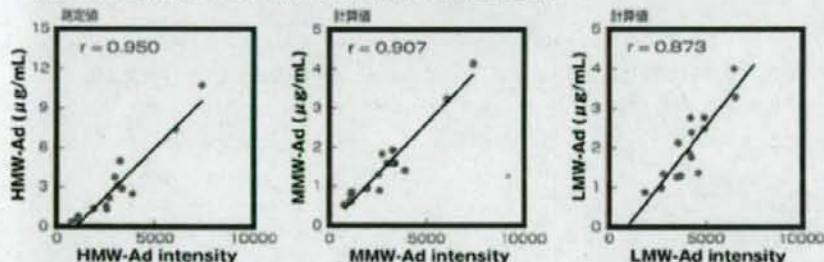
☒CLOSE

操作法



分別特異性 (n=15)

電気泳動によりヒト血清中の多量体アディポネクチンを分離後、ウェスタンブロットにて染色しデンシトメリーにて測定した。同じ試料の各多量体アディポネクチン濃度を本キットで測定して相関性を検証した。



キットの構成

構成試薬名	成分	容量・本数
1. 濃厚洗浄液	緩衝液 他	100mL用×1ボトル
2. 抗体処理液	緩衝液, SDS 他	50mL×1ボトル
3. 希釈液	緩衝液, BSA 他	100mL×1ボトル
4. 抗体プレート	抗ヒトアディポネクチンモノクローナル抗体 他	96ウェル×1枚
5. 標準品	抗体処理済みヒト血清	0.25mL×1チューブ
6. ビオチン標識抗体液	ビオチン標識抗ヒトアディポネクチンモノクローナル抗体 他	8.0mL×1ボトル
7. 酵素標識ストレプトアビジン液	西洋ワサビペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン	6.0mL×1ボトル
8. 基質剤	o-フェニレンジアミン 他	6mL用×2バイアル
9. 基質溶解液	過酸化水素 他	15mL×1ボトル
10. 停止液	硫酸 他	15mL×1ボトル
11. プロテアーゼ剤 (I)	プロテアーゼ 他	10mL用×1バイアル
12. プロテアーゼ剤 (II)	プロテアーゼ 他	10mL用×1バイアル
13. プロテアーゼ溶解液	緩衝液 他	50mL×1ボトル

包被 96テスト用
貯法 2~10℃

製造元



第一化学薬品株式会社

ホームページアドレス <http://www.daiichichem.jp>

東京 9-1103-0027 東京都中央区日本橋区丁目13番5号 TEL. 03(3270)0081 (代)
 大阪 9-1080-0008 大阪府中央区北區東区南船場2丁目2番5号 TEL. 011(272)7288 (代)
 名古屋 9-980-0014 愛知県名古屋市中区栄区栄2丁目2番5号 TEL. 052(263)8503 (代)
 東京 9-1103-0027 東京都中央区日本橋区丁目13番5号 TEL. 03(3270)1088 (代)
 福岡第一支店 9-1103-0027 東京都中央区日本橋区丁目13番5号 TEL. 03(3270)1088 (代)
 福岡第二支店 9-1103-0027 東京都中央区日本橋区丁目13番5号 TEL. 03(3270)1088 (代)
 京都 9-440-0011 京都府中區大宮区丁目1番5号 TEL. 075(256)0311 (代)
 日本第一支店 9-532-0003 大阪府守区住吉区住吉3丁目1番1号 TEL. 06(6350)9581 (代)
 日本第二支店 9-532-0003 大阪府守区住吉区住吉3丁目1番1号 TEL. 06(6350)9581 (代)
 中国 9-732-0002 上海市浦东新区川沙新鎮川沙路1000号 TEL. 021(201)7962 (代)
 九州 9-812-0013 福岡県東区早良区早良2丁目10番1号 TEL. 092(441)0511 (代)

AD-01
01040210

☒CLOSE

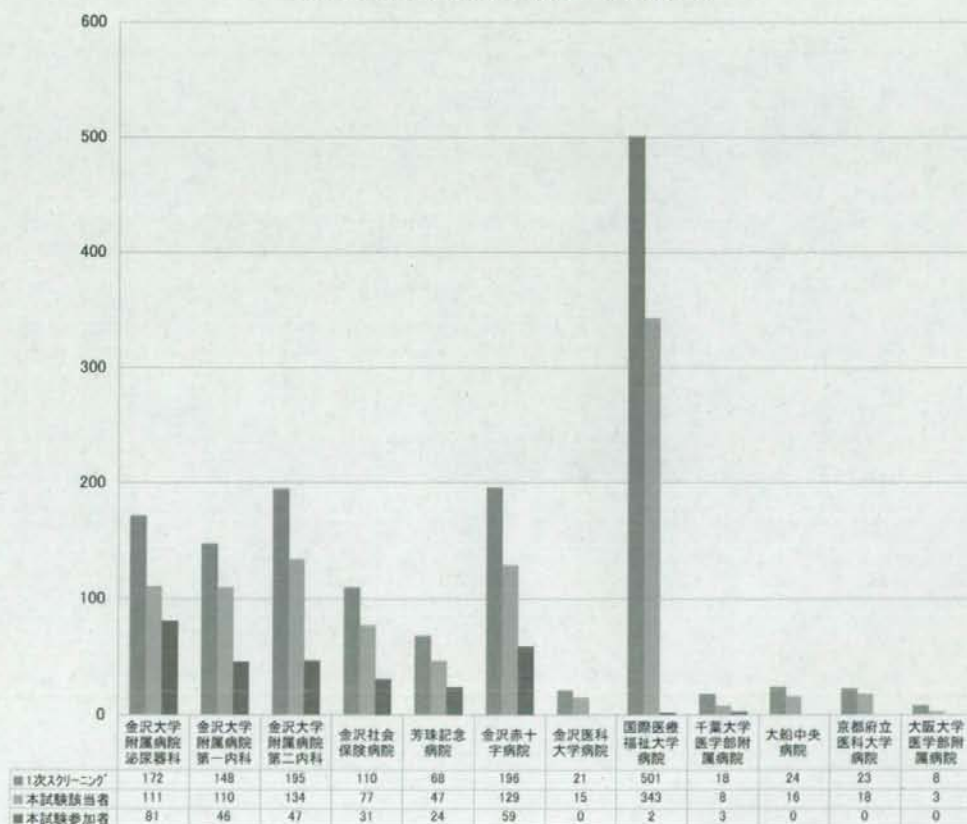
LOH症候群臨床試験 登録件数

(2009/3/18現在)

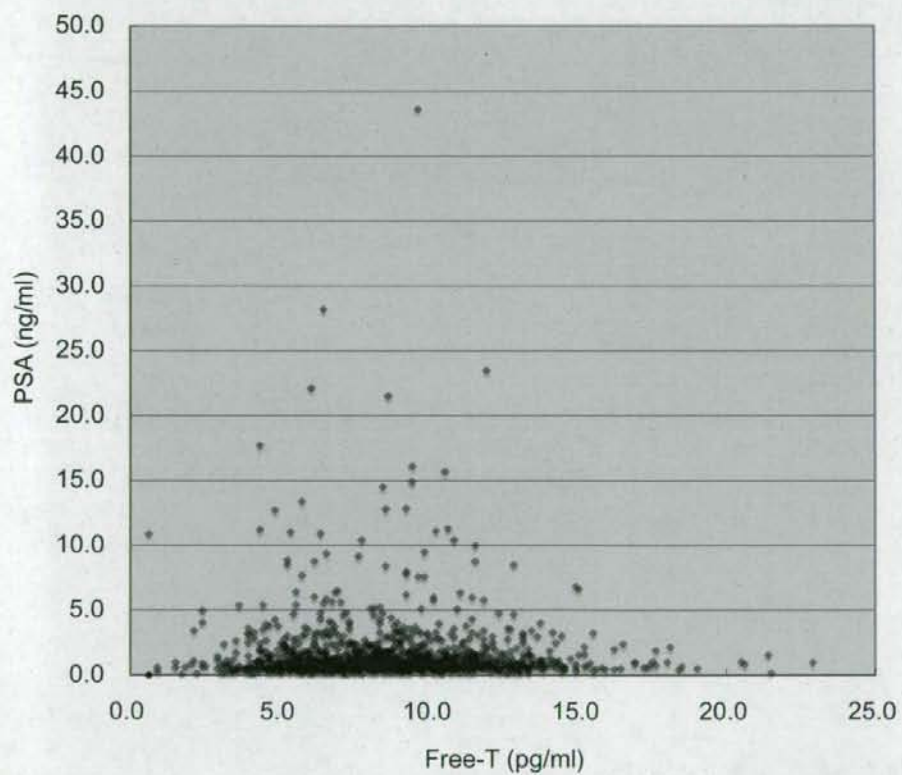
	1次スクリーニング	本試験該当者		本試験参加者		
		(1次からの割合)		(1次からの割合)	(該当者からの割合)	
金沢大学附属病院泌尿器科	172	111	65%	81	47%	73%
金沢大学附属病院第一内科	148	110	74%	46	31%	42%
金沢大学附属病院第二内科	195	134	69%	47	24%	35%
金沢社会保険病院	110	77	70%	31	28%	40%
芳珠記念病院	68	47	69%	24	35%	51%
金沢赤十字病院	196	129	66%	59	30%	46%
金沢医科大学病院	21	15	71%	0	0%	0%
国際医療福祉大学病院	501	343	68%	2	0%	1%
千葉大学医学部附属病院	18	8	44%	3	17%	38%
大船中央病院	24	16	67%	0	0%	0%
京都府立医科大学病院	23	18	78%	0	0%	0%
大阪大学医学部附属病院	8	3	0%	0	0%	0%
計	1484	1011	68%	293	20%	29%

(うち中止37件)

LOH症候群臨床試験 登録件数



Free-TとPSAの関連 (n=1,275)



第58回日本泌尿器科学会中部総会

メタボリックシンドロームが男性性機能に与える影響

杉本和宏、中嶋一史、三輪聡太郎、前田雄司、宮城徹、金谷二郎、角野佳史、北川育秀、小中弘之、溝上敦、高栄哲、並木幹夫

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻集学的治療学(泌尿器科)

岩本晃明

国際医療福祉大学病院 リプロダクションセンター

松下知彦

大船中央病院 泌尿器科

内臓脂肪蓄積を必須として、他に高脂血症、高血圧、高血糖の内2項目以上を満たした場合にメタボリックシンドロームと診断され、近年注目を集めている。この診断基準を構成する項目を中心に、男性性機能に与える影響について検討を行った。さらに、年齢、free-T、運動の有無を含めた多変量解析も行った。年齢とIIEFとの間に有意な相関関係は認められたが、free-TとIIEFの間には相関関係は認められなかった。メタボリックシンドロームの有無ではIIEFに差が認められなかったが、診断基準の中でも高血糖の項目に限って有意な差が認められた。中等症～重症のEDには年齢、高血糖、運動が深く関与していた。

RISK FACTORS INFLUENCING ERECTILE DYSFUNCTION IN AGING MALE

Hiroyuki Konaka, Kazuhiro Sugimoto, Eitetsu Koh, Mikio Namiki

Department of Integrative Cancer Therapy and Urology,
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Introduction: The prevalence of erectile dysfunction (ED) is common and bothersome problem in aging male. Recently there have been a considerable number of studies in both late-onset hypogonadism syndrome (LOH) and metabolic syndrome (MS), however, little is known about involvement in ED. The purpose of this study is to assess the relationship of ED onset to the existence of LOH and/or MS.

Methods: In 153 men mean age 64.8 years (range 42~84), International Index of Erectile Function (IIEF5) questionnaire, serum free-testosterone (T), glucose tolerance, lipid metabolism, blood pressure, and waist circumference were examined. ED and LOH was diagnosed by IIEF5 score ≤ 11 and serum free-T < 8.5 pg/ml, respectively. MS was determined by diagnostic criteria in Japan of 2005, namely, central obesity and two of the following: impaired glucose tolerance (IGT), hypertension (HT), and dyslipidemia. Logistic regression was used to test univariable and concomitant multivariable these factors associations with the occurrence of ED. If their univariable P value was less than 0.25, variables were considered for the multivariable models. The data relationship between ED and age were also analyzed using Pearson's correlation coefficient.

Results: Simple logistic regression methods revealed that IGT was a significant ED risk factor ($P=0.036$ and OR =2.346). Multiple logistic regression methods among HT, IGT, and LOH also demonstrated that IGT was a significant risk factor ($P=0.042$ and OR =2.301). Logistic regression analysis in patients without IGT showed that LOH was a significant risk factor ($P=0.033$ and OR =5.623). Neither of HT, dyslipidemia, nor central obesity, as to MS related factors, was a significant risk factor. Moreover there is a highly significant statistical negative correlation between IIEF5 score and age ($r=-0.457$ and $P<0.001$).

Conclusion: These results of present study suggested that IGT was only independent ED risk factor but LOH was also risk factor after exclusion of patients with IGT.

糖尿病患者に男性ホルモンが与える影響 -LOH(加齢男性性腺機能低下)症候群の観点から-

1 杉本和宏(すぎもとかずひろ:発表者)、小中弘之、高榮哲、並木幹夫

2 篁俊成

3 八木邦公、米田隆、武田仁勇

4 浅野昭道

5 岩本晃明

1 金沢大学医学部附属病院 泌尿器科

2 同 内分泌・代謝内科1

3 同 内分泌・代謝内科2

4 金沢社会保険病院 内科

5 国際医療福祉大学病院 リプロダクションセンター

背景

メタボリックシンドローム(MS)は内臓脂肪蓄積に高脂血症、高血圧、耐糖能異常を併せもつ病態であり、中高年男性に罹患率が多く、近年注目を集めている。一方、LOH 症候群(以下 LOH:late-onset hypogonadism)は加齢に伴う男性性腺機能低下を前面に押し出した疾患概念であり、本邦では診断基準値としてフリーテストステロン(free-T)が用いられ 2007 年 1 月にその診療の手引きが発行された。そこで、糖尿病患者に男性ホルモンが与える影響について、LOH の観点から検討を行った。

対象・方法

対象は MS 診断基準の高血糖項目を満たす、或いは糖尿病に対する薬物治療を受けている 210 例(抄録時)。年齢は 40~86 歳(64.0±9.9 歳)。MS 診断基準に従いウエスト周囲径、TG、HDL-Chol、血圧、空腹時血糖を測定した。また、free-T を測定し 8.5pg/ml 未満を LOH と診断した。HbA1c 値から 6.5%以上を血糖コントロール不良群と定義して目的変数とし、年齢補正を行ってロジスティック回帰分析を行った。

結果・考察

全体で分析した場合、LOHは血糖コントロール不良群の有意なリスク因子ではなかった(OR:1.48、P=0.187)。次に、ウエスト85cm以上と85cm未満の群で分けて分析したところ、ウエスト85cm以上の群ではLOHは有意なリスク因子ではなかったが、85cm未満の群ではLOHが有意なリスク因子であった(OR:2.89、P=0.017)。さらに、高脂血症、高血圧、ウエストを含めた多変量解析にてもLOHだけが有意なリスク因子であった(OR:3.29、P=0.011)。

2 型糖尿病における LOH 症候群の意義

1 杉本和宏、中島一史、島崇、栗林正人、泉浩二、成一本隆、三輪聰太郎、前田雄二、宮城徹、金谷二郎、角野佳史、北川育秀、小中弘之、溝上敦、高栄哲、並木幹夫

2 高島三洋

3 岩本晃明

1 金沢大学医学部附属病院 泌尿器科

2 金沢社会保険病院 泌尿器科

3 国際医療福祉大学病院 リプロダクションセンター

背景: LOH (late-onset hypogonadism) 症候群は加齢に伴う男性性腺機能低下を前面に押し出した疾患概念であり、本邦では診断基準値としてフリーテストステロン (free-T) が用いられ 2007 年 1 月にその診療の手引きが発行された。一方、メタボリックシンドローム (MS) は内臓脂肪蓄積に血清脂質異常、高圧高値、高血糖を併せもつ病態であり、中高年男性に罹患率が多く注目を集めているが、free-T 低値は MS、インスリン抵抗性に深く関与していることが報告されてきている。そこで今回我々は、2 型糖尿病患者に対して男性ホルモンが与える影響について、MS 各因子の有無も考慮しながら検討を行った。

対象・方法: 対象は 270 例の 2 型糖尿病患者 (抄録時)。年齢は 40~80 歳 (平均 \pm SD; 63.1 ± 8.9 歳)。MS 診断基準に従いウエスト周囲径、TG、HDL-Chol、収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖値のデータを回収し、MS 各因子の基準を満たしているかどうかを診断した。高 TG 血症・低 HDL-Chol 血症、高血圧に対して薬物治療を受けている場合にはそれぞれの因子ありとした。free-T を測定し、加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引きに従い 8.5 pg/ml 未満を LOH 症候群と診断した。HbA1c 値から 6.5% 以上を血糖コントロール不良群と定義して目的変数とし、年齢補正を行ってロジスティック回帰分析 (単変量、多変量) を行った。

結果・考察: 症例全体で分析した場合、LOH 症候群は血糖コントロール不良群の有意なリスク因子ではなかった。次に、ウエスト 85 cm 以上と 85 cm 未満の群で分けて分析した。ウエスト 85 cm 以上の群では、LOH 症候群は血糖コントロール不良群の有意なリスク因子ではなかったが、 85 cm 未満の群では LOH 症候群が有意なリスク因子であった。さらに、内臓脂肪蓄積、血清脂質異常、高圧高値を含めた多変量解析を行ったところ、LOH 症候群だけが血糖コントロール不良群の有意なリスク因子であった。(高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に対する臨床研究)

EDに關与するリスクファクターについての検討

1) 杉本和宏, 泉 浩二, 成本一隆, 三輪聰太郎, 宮城 徹, 前田雄司, 金谷二郎, 角野佳史, 北川育秀, 小中弘之, 溝上 敦, 高 栄哲, 並木幹夫, 2) 小堀善友, 3) 高島三洋

1) 金沢大学附属病院泌尿器科, 2) 石川県立中央病院泌尿器科, 3) 金沢社会保険病院泌尿器科

【緒言】 2007年10月に発行されたED診療ガイドラインには、EDを惹起するリスクファクターとして様々な因子が列挙されている。その中には高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、肥満のような、いわゆるメタボリックシンドロームの診断基準を構成する項目も含まれている。また、加齢によるED発症は確かに高率であるが、加齢に伴いメタボリックシンドロームの診断基準を構成する疾患を合併していることも多く、これらが原因であるとする一方、加齢に伴うアンドロゲン低下がEDに關与しているのではないかとする考えもある。そこで我々は、EDを惹起する要因についてメタボリックシンドローム、LOH症候群(加齢男性性腺機能低下症候群)を中心に検討を行った。

【対象・方法】 対象は59名の男性(抄録作成時)。年齢は42~84歳(平均±SD:67.1±8.5歳)。勃起機能の評価はIIEF5にて行った。メタボリックシンドロームの診断基準に基づきウエスト周囲径、TG、HDL-cholesterol、血圧、空腹時血糖を測定した。また、2007年1月に発行された加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引きに基づきfree-Tを測定した。さらに、現時点での運動の評価を4段階に分けて評価した。解析方法はPearsonの相関係数の検定、t検定にて行い、IIEFとの関係を検討した。さらに、これらの中で有意な関係が認められた因子を用いて多重ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】 年齢とIIEFとの間に有意な相関関係は認められたが(相関係数 $r = -0.44$, $P < 0.001$)、free-TとIIEFとの間には相関関係は認められなかった。年齢とfree-Tの間には有意な相関関係は認められた(相関係数 $r = -0.34$, $P = 0.008$)。次に、メタボリックシンドロームの診断基準となる項目について、各因子の有無でIIEFの差を検討した。(ここで、高TG血症、低HDL-cholesterol血症、高血圧、糖尿病に対する薬物治療を受けている場合は、それぞれその因子有りかと判定した。)ウエスト周囲径(男性85cm以上)、血清脂質異常、血圧高値それぞれの有無でIIEFには有意差は認められなかった。しかし、高血糖(糖尿病に対する薬物治療を受けている場合も含める)有りの群は、無し群に比し有意にIIEFが低かった(平均±SD:10.4±5.4対14.7±6.0, $P = 0.023$)。また、日常的に運動を行っていない群は、行っている群に比し有意にIIEFが低かった(平均±SD:8.4±4.0対12.6±6.0, $P = 0.009$)。また、メタボリックシンドロームの診断基準に合致する群と、合致しない群とで比較すると、IIEFに有意な差は認められなかった。さらに、中等症~重要なEDをもつリスクに対して年齢、高血糖の有無、運動の因子を含めた多重ロジスティック回帰分析を行うと、3因子とも有意な因子であった(それぞれ $P = 0.037$, $P = 0.032$, $P = 0.022$)。オッズ比は高血糖有りの場合7.70、日常的な運動を行っていない場合5.72であった。

【結論】 本研究において、free-TはEDのリスクとして認められなかった。診断基準に従うと、メタボリックシンドロームの有無ではIIEFに差が認められないが、診断基準の中でも高血糖の項目に限っては有意な差が認められた。中等症~重要なEDには年齢、高血糖、運動が深く關与していた。本研究では症例数が少ないため、さらなる検討が必要であると思われる。

LOH(late-onset hypogonadism)症候群であるか否かの診断は糖尿病管理において重要である

金沢大学附属病院泌尿器科:杉本和宏、重原一慶、泉浩二、成本一隆、角野佳史、北川育秀、小中弘之、溝上敦、高柴哲、並木幹夫

金沢社会保険病院泌尿器科:高島三洋

国際医療福祉大学病院リプロダクションセンター:岩本晃明

【背景】 LOH(late-onset hypogonadism)症候群は加齢に伴う男性性腺機能低下を前面に押し出した疾患概念であり、本邦では診断基準値として free-T (free-testosterone) が用いられ 2007 年 1 月にその診療の手引きが発行された。近年、free-T の低下は MS (Metabolic syndrome)、インスリン抵抗性の発症、進展に影響を与えていることが報告されているが、そこには加齢、運動習慣など多くの因子が複雑に関与していると考えられる。そこで今回我々は、本邦における LOH 症候群の診断基準に従った場合、LOH 症候群の存在が血糖コントロールに与える影響について加齢、MS の各因子、運動習慣の有無による効果を含めた総合的な検討を行った。

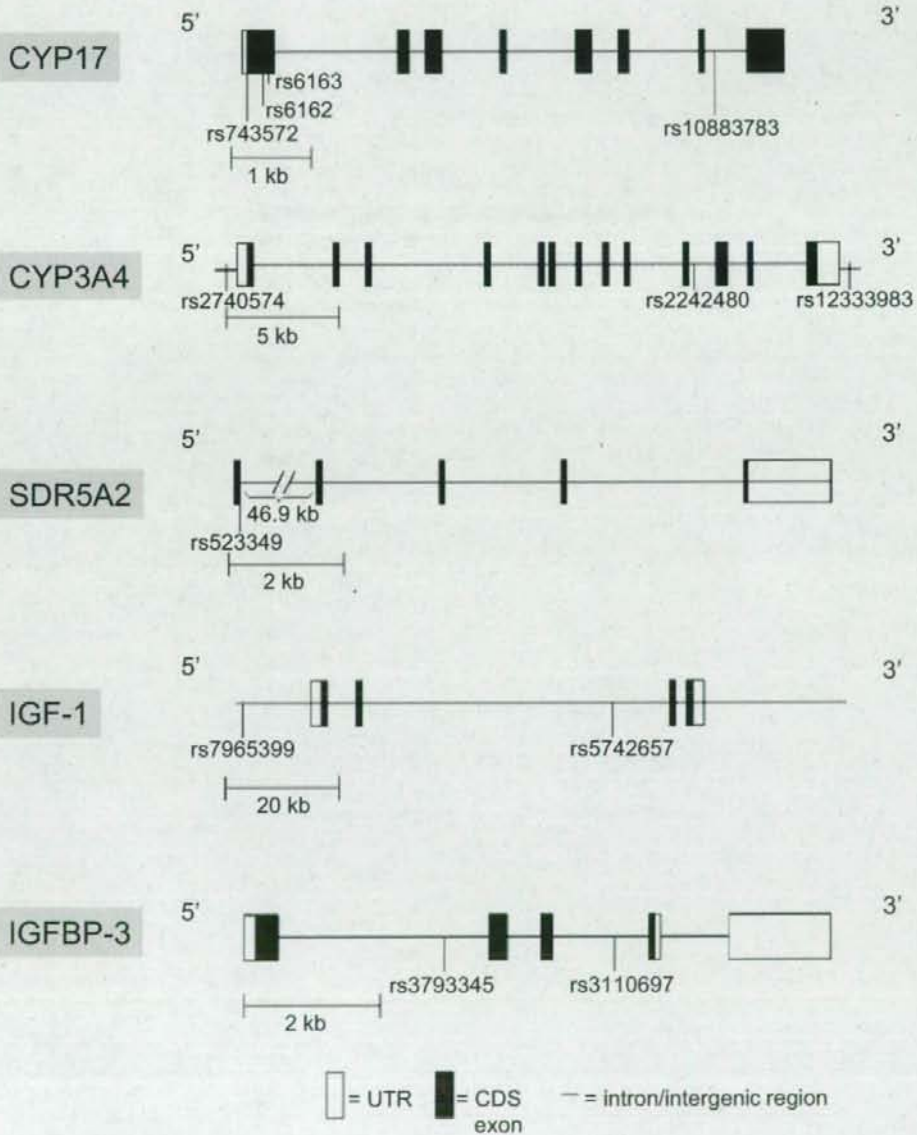
【対象・方法】 326 例の 2 型糖尿病患者を対象とした。年齢は 40~75 歳 (平均±SD; 61.8±7.9 歳)。MS 診断基準に従いウエスト周囲径、TG、HDL-Chol、収縮期・拡張期血圧、空腹時血糖値のデータを回収し、高血糖以外の MS の各因子 (内臓脂肪蓄積、血清脂質異常、血圧高値) の有無を診断した。高 TG 血症・低 HDL-Chol 血症、高血圧に対して薬物治療を受けている場合にはそれぞれの因子有りとした。日常の運動習慣についてはアンケートで回収した。加齢男性性腺機能低下症候群診療の手引きに従い free-T 8.5pg/ml 未満を LOH 症候群と診断した。糖尿病診療ガイドラインに従い HbA1c 6.5% 以上を血糖コントロール不良と定義した。血糖コントロール不良を目的変数とし、年齢補正を行って複数の因子についてロジスティック回帰分析 (単変量/多変量) を行った。

【結果・考察】 症例全体 (N=326) で解析した場合、LOH 症候群; P=0.225、内臓脂肪蓄積 (ウエスト 90cm 以上); P=0.036、内臓脂肪蓄積 (85cm 以上); P=0.588、血清脂質異常; P=0.799、血圧高値; P=0.132、運動習慣なし; P=0.051 であった。LOH 症候群は血糖コントロール不良の有意なリスクファクターではなかったが、内臓脂肪蓄積 (85cm 以上ではなく、90cm 以上で定義した場合) だけが有意なリスクファクターであった (age-adjusted odds ratio (AOR)=1.676, 95%CI=1.040-2.731, P=0.036)。

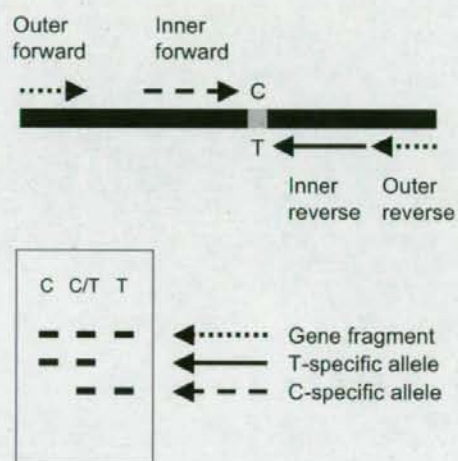
この結果から、内臓脂肪型肥満が血糖コントロール不良に大きな影響を与えていると考えられたため、ウエスト 90cm 以上の症例を除外してさらに検討を行った (N=212)。解析結果は、LOH 症候群; P=0.033、血清脂質異常; P=0.678、血圧高値; P=0.193、運動習慣なし; P=0.139 であり、内臓脂肪型肥満がなければ LOH 症候群は血糖コントロール不良の有意なリスクファクターであった (AOR=1.875, 95%CI=1.058-3.372, P=0.033)。さらに、単変量解析で P<0.2 であり重要な変数であると考えられた因子 (LOH 症候群、血圧高値、運動習慣なし) を含めて多変量解析を行ったが、やはり LOH 症候群だけが血糖コントロール不良の独立したリスクファクターであった (AOR=2.029, 95%CI=1.131-3.708, P=0.019)。

【結論】 内臓脂肪型肥満がなければ、free-T の低下、即ち LOH 症候群は血糖コントロール不良の独立したリスクファクターであると考えられ、LOH 症候群であるか否かの診断は糖尿病管理において非常に重要であることが示唆された。

候補遺伝子



Tetra-primer amplification refractory mutation system (ARMS)-PCR



Four primers are used: the two outer primers amplify a fragment of the gene that contains an SNP (white box). The inner primers are designed to amplify the two allelic states (e.g., in a C→T transition, one primer will amplify the C allele and the other the T allele).

別紙様式1

ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査申請書

受付番号

平成 20 年 5 月 30 日

金沢大学大学院医学系研究科等

ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員長 殿

申請者名

(研究責任者) 並木 幹夫 印

がん医科学専攻 がん制御学講座

所 属 集学的治療学(泌尿器科)

職 名 教授

下記について、審査を申請します。

記

所属長の氏名

並木 幹夫

印

1. 課題名		
加齢男性性腺機能低下症候群における治療感受性を規定しうる遺伝子多型の解析		
2. 研究分担者名	所属	職名
高 榮哲	附属病院泌尿器科	准教授
小中 弘之	同	講師
武田 仁勇	附属病院内分泌・代謝内科	教授
八木 邦公	同	助教
杉原 雅子	同	医員
3. 研究等の目的及び実施計画の概要(研究計画書は、別紙とすること。)		
本研究は、厚生労働科学研究費補助金(長寿研究事業)「高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に関する研究」における附随研究の1つである。近年、人口の高齢化に伴い高齢男性の QOL 向上が重視されており、各種の取り組みがすすめられている。その一環として、アンドロゲン補充療法(ART)をはじめとしたアンチエイジング医療が脚光を浴びつつある。そこで、加齢男性性腺機能低下症候群における一塩基多型(SNPs)を検索し、疾患易罹患性や薬剤反応性に関連する遺伝子に照準を絞って、ART 有効群を予測し、テーラーメイド医療の確立を指向することを最終目的とする。(添付資料1)		
4. 研究等実施に当たって倫理上問題になると考えられる点およびそれらへの対処方法		
同意説明書を用いて十分な説明を行い、文書にて同意を取得する。本研究の施行にあたり、新たな侵襲的な検査等による身体的な不利益、危険を被る可能性はない。研究者の責任のもとに、研究承諾の得られた患者から血液採取を行い、患者の個人情報個人情報分担管理者が匿名化する。さらに、患者のプライバシー保護について別紙のごとく対策を講じる。研究結果の公表は試料提供者やその家族等が特定できないようにした上で行う。(添付資料2)		
5. 研究等の実施場所		
金沢大学附属病院泌尿器科外来、病棟および研究室 金沢大学附属病院内分泌・代謝内科外来、病棟および研究室		

6. 研究実施期間： 承認日から平成 22 年 3 月 31 日まで
7. 個人情報分担管理者 溝上 敦 附属病院泌尿器科 講師
8. 個人情報の保護の方法（連結可能匿名化か連結不可能匿名化を明記） 上述したように連結可能匿名化にて管理，保護する。
9. その他 特記すべきことなし。

1. 審査の対象となる実施計画書を添付のこと
2. 患者または被験者の同意書を添付のこと

実施計画書

研究課題

加齢男性性腺機能低下症候群における治療感受性を規定しうる遺伝子多型の解析

1. 研究概要

本研究は、厚生労働科学研究費補助金(長寿研究事業)「高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に関する研究」における附随研究の1つである。加齢男性性腺機能低下症(LOH)症候群における一塩基多型(SNPs)の解析とアンドロゲン補充療法(ART)に対する治療感受性・抵抗性遺伝子の同定によって、個人の発病リスクや予後推察、ARTの治療効果や副作用予測、新しい診断法、治療法や予防法の開発へと発展させるとともに、テーラーメイド医療の確立を試みる。SNPs解析には、1) ゲノムワイドアプローチと2) 候補遺伝子アプローチの2つ方法を用いる。

2. 背景

人口の高齢化に伴い、高齢男性のQOLの質が問われており、近年は学際的な視点から各種取り組みがすすめられている。その一環としてアンチエイジング医療が脚光を浴びるなか、高齢男性の性ホルモン低下に起因する合併症に対する医療の必要性が認識されつつある。従来から、ホルモン補充療法に対する取り組みには大きな性差が存在し、更年期女性に対するエストロゲン補充療法が広く普及してきた一方で、男性に対するARTは未だ発展途上にある。

高齢男性の性ホルモン低下に起因する諸症候を呈する病態であるLOH症候群における、ARTの有効性は国内外を問わず未だに確立されていない。そこで、LOH症候群に対するARTの有効性を検証するとともに、LOH症候群に関する遺伝子多型を解析し、ARTの治療感受性・抵抗性遺伝子を同定することによって、個人の発病リスクや予後推察、ARTの治療効果や副作用予測、新しい診断法、治療法や予防法の開発へ貢献が期待される。

尚、本研究は、厚生労働科学研究費補助金(長寿研究事業)「高齢者の性ホルモン低下に伴う各種合併症に関する研究」における附随研究の1つである。

3. 目的

本研究は、LOH症候群の血液サンプルからのDNAを抽出し、LOH症候群に関する遺伝子多型の解析とARTの治療感受性・抵抗性遺伝子の同定を目的とする。あらかじめLOH症候群に対するARTの有用性を予測、予見できれば、テーラーメイド医療の構築とともに、医療費削減につながる事が期待される。

4. 対象症例数

LOH症候群と診断された患者を対象として、その血液サンプル50症例を予定している。

5. 説明と同意

試料提供者に術前に別紙の説明文書に基づき説明を行い、理解のうえで同意を得る。この説明文書では遺伝子解析の意味、研究目的、方法、予測される成果、機関、本研究への参加を強制される事がないこと、同意しない場合であっても、診療上いかなる不利益も受ける事が無いこと、何時でも参加を中止できること等を記載し説明する。ご理解いただけた方には「加齢男性性腺機能低下症候群における治療感受性を規定しうる遺伝子多型の解析」への同意書に自署していただく。今回の計画では、痴呆等により有効なインフォームドコンセントを与えることができない者から提供を受けた試料は研究対象とはしない。

6. 研究方法

研究者の責任のもと研究承諾が得られた LOH 症候群の患者様より、血液 7 ml 採取し、DNA を抽出する。ゲノム DNA 増幅キットを用いて抽出した DNA を増幅し、ストックサンプルを作成する。これらのサンプルを用いて以下の方法で遺伝子多型の解析を行う。尚、患者の個人情報は個人情報担当管理者(金沢大学附属病院泌尿器科講師 溝上 敦)が匿名化する。

1. ゲノムワイドアプローチ

アフィメトリクス社から市販された 90 万種を超える SNP 解析用プローブおよびコピー数多型(CNV)解析用の 94 万種類を超えるプローブを搭載したキット:Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 を用いて、LOH 症候群についてゲノムワイド関連分析を施行する。

2. 候補遺伝子アプローチ

ゲノムワイド関連分析によって検出された候補領域における網羅的 SNP 解析や、推定される候補遺伝子の網羅的 SNP 解析を行う。また、一種類の SNP について多検体を解析する場合には一分子蛍光検出法(FCS)や Tetra-primer amplification refractory mutation system (ARMS)-PCR 法を用いる。尚、候補遺伝子として CYP17, CYP3A4, CYP19A1, IGF-1, IGFBP-3, SRD5A2, HSD17B1, HSD17B3, HSD3B1, HSD3B2 等を予定している。

7. 研究実施機関

金沢大学附属病院泌尿器科外来、病棟および研究室
金沢大学附属病院内分泌・代謝内科外来、病棟および研究室

8. 研究期間

承認日～平成22年3月31日

9. 使用薬剤

該当なし。

10. 症例の登録方法

同意が得られた症例で、サンプルが得られた場合はすべて登録される。

11. 予期される有害反応

本研究に参加するにあたり、新たに侵襲的な検査等により身体的な不利益、危険を被る可能性はない。また参加しない場合においても治療などあらゆる事に不利益を被ることがないことを保証する。個人識別情報は、当大学個人識別情報管理者により管理され、委託サービス会社には個人を同定できるような情報の伝達は行われず、個人識別情報管理者は、患者に対して独自のIDを付与し、病院での患者ID、患者氏名、住所、電話番号、生年月日を削除する連結可能匿名化を行う。委託検査会社は、匿名化された血液サンプルのみを受けとる。

一旦、同意した場合でも不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができる事を保証する。その場合は採取した標本や遺伝子あるいはそれらを調べた結果は廃棄され、診療記録などもそれ以降は研究目的に用いられることはない。それまでに得られた成果は、学会発表や論文などで発表されるが、個人情報は出さない。

10. 予定症例数とその算定根拠、症例集積期間

上記の対象症例数を目標にサンプルを集積し、2年以内に完了する予定である。遺伝子発現解析を行い、評価するに十分な症例数であると考えられる。

11. データの集積及び解析

匿名化された診療情報や得られた遺伝子情報をパーソナルコンピュータで解析する場合、電子化、暗号化した上でラップトップコンピュータ内蔵のハードディスクドライブに保存する。内蔵ハードディスクドライブにはロック機能が付加されており、パスワードなしにはアクセスできない。体系的に解析する際に用いるコンピュータは、この解析のためのみに新たに導入したもので、インターネットには接続されていない。また、セキュリティは同コンピュータ管理で確立したものに加え、研究遂行者のみがログインできるようにし、最小限の入力ポートのみにする。このように多重のセキュリティを組むために、第三者が情報を得ることはない。

12. モニタリング

該当なし。

13. 研究成果の発表

発表に関して、試料提供者の個人情報が漏えいすることのないように厳重に配慮する。

14. 研究組織

責任者

並木 幹夫

金沢大学院大学医学系研究科
がん医科学専攻がん制御学講座集学的治療学

教授

分担研究者

高 榮哲

附属病院泌尿器科

准教授

小中 弘之

同

講師

武田 仁勇

附属病院内分泌・代謝内科

教授

八木 公邦

同

助教

杉原 雅子

同

医員

15. 費用について

本研究は、交付される厚生労働科学研究費補助金(長寿研究事業)の研究費を用いる。

16. 問い合わせ先

研究実施責任者と分担者

金沢大学大学院医学系研究科

がん医科学専攻がん制御学講座集学的治療学

金沢大学附属病院泌尿器科

教授 並木幹夫(責任者)

講師 小中弘之(分担者)

電話:076-265-2393 FAX 076-222-6726

17. 参考文献

1. Simoni M, Tüttelmann F, Michel C, Böckenfeld Y, Nieschlag E, Gromoll J. Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene: association with maldescended testes and male infertility. *Pharmacogenet Genomics*. 2008: 193-200.
2. Sarma AV, Dunn RL, Lange LA, Ray A, Wang Y, Lange EM, Cooney KA. Genetic polymorphisms in CYP17, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2, IGF-1, and IGFBP-3 and prostate cancer risk in African-American men: the Flint Men's Health Study. *Prostate*. 2008: 296-305.
3. Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Eur J Endocrinol*. 2005: 845-52
4. Margiotti K, Kim E, Pearce CL, Spera E, Novelli G, Reichardt JK. Association of the G289S single nucleotide polymorphism in the HSD17B3 gene with prostate cancer in Italian men. *Prostate*. 2002: 65-8.
5. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, Isaacs SD, Wiley KE, Turner A, Carpten JD, Bleecker ER, Walsh PC, Trent JM, Meyers DA, Isaacs WB, Xu J. Joint effect of HSD3B1 and HSD3B2 genes is associated with hereditary and sporadic prostate cancer susceptibility. *Cancer Res*. 2002: 1784-9.
6. Chiapparino E, Lee D, Donini P. Genotyping single nucleotide polymorphisms in barley by tetra-primer ARMS-PCR. *Genome*. 2004: 414-20.
7. Ye S, Dhillon S, Ke X, Collins AR, Day IN. An efficient procedure for genotyping single nucleotide polymorphisms. *Nucleic Acids Res*. 2001: E88-8.
8. Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M (2008) Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *Journal of Human Genetics* 2008: 174-180.
9. 西田奈央, 徳永勝士 ゲノムワイドSNPタイピング技術の現状と将来 医学のあゆみ2008.